

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 1600 号

Aberrant APRIL expression in tonsillar germinal center B cells in IgA nephropathy

(IgA 腎症患者の口蓋扁桃胚中心における B 細胞の APRIL 過剰発現)

武藤 正浩 (むとう まさひろ)

博士 (医学)

論文内容の要旨

A proliferation-inducing ligand (APRIL)はB細胞の分化・延命に中心的な役割を担うサイトカインであるが、近年 SLE などの自己免疫疾患の病因への関与が報告されている。IgA 腎症の病因に、糖鎖異常 IgA 産生と糖鎖異常 IgA に対する内因性抗体産生、それらの免疫複合体形成と糸球体沈着が関与することが判明したが、それらの産生部位や責任細胞はいまだ不明である。IgA 腎症の病因に粘膜免疫異常が示唆されており、口蓋扁桃における APRIL 発現量と臨床経過の関連を検証した。口蓋扁桃摘出術とステロイドパルス併用療法(扁桃摘パルス)が施行された IgA 腎症患者(IgAN)56 名および慢性扁桃炎患者(CT)12 名の口蓋扁桃における APRIL 発現量と臨床経過を検討した。免疫染色(IHC)およびフローサイトメトリー(FCM)の解析には、APRIL 産生細胞に特異的な抗体である Stalk-1 を用いた。IgAN の口蓋扁桃における APRIL の mRNA 発現量は CT と比較し有意に高値であり($P=0.0103$)、IHC において CT と比較し IgAN の口蓋扁桃の胚中心(GC)で APRIL 産生細胞の増加が観察された。IgAN の口蓋扁桃 GC の Stalk-1 陽性率は CT と比較し有意に高値であり($P=0.0005$)、尿蛋白量 ($P=0.0017$)、扁桃摘パルス後の尿蛋白低下量 ($P=0.0003$)および血清 IgG-IgA 免疫複合体($P=0.0304$)と相関した。IHC および FCM 解析にて、IgAN の口蓋扁桃 GC における主要な APRIL 産生細胞は CD19⁺B 細胞であることが判明した。また、IHC により、IgAN 口蓋扁桃 GC において、Stalk-1 と分泌型 APRIL を特異的に認識する抗体である Aprily-2 の膜表面での共染を認めた。sequence 解析などにより IgAN では CT と比較し、口蓋扁桃 B 細胞において furin cleavage site の欠損した APRIL variants (APRIL δ など)の発現増加を認め、その発現量は TLR9 の mRNA 発現量と相関した。さらに、TLR9 のリガンドである CpG 刺激により本来 APRIL を発現していない B cell line からの APRIL の発現増加が確認された。IgAN の口蓋扁桃 GC B 細胞の一部は、外来抗原による TLR9 の活性化を介し、APRIL を産生し自己増殖する過程で、糖鎖異常 IgA1 に対する内因性抗体産生に関与し、疾患活動性に影響を及ぼしている可能性が考えられた。